Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 agosto;85(8):525-530.

Factores de riesgo asociados con el aumento de progesterona el día de la aplicación de hCG en protocolos de estimulación con un antagonista para fertilización *in vitro*

Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Soriano-Ortega KP, Durán-Monterrosas L, Kably-Ambe A

Resumen

ANTECEDENTES: se ha reportado el efecto adverso de la elevación prematura de las concentraciones de progesterona durante la fase folicular de un ciclo de fertilización *in vitro*. Hasta el momento no existen estudios que evalúen los factores de riesgo asociados con esta elevación.

OBJETIVO: evaluar los factores de riesgo asociados con la elevación prematura de las concentraciones de progesterona durante la fase folicular en ciclos de estimulación ovárica para fertilización *in vitro* con un fármaco antagonista en esquema flexible.

MATERIALES Y METODOS: estudio retrospectivo, observacional y transversal de ciclos de fertilización *in vitro*, efectuado en el Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM, de enero de 2009 a febrero de 2014. Criterios de inclusión: pacientes que recibieron un protocolo de estimulación ovárica con un antagonista de GnRH en esquema flexible.

RESULTADOS: se analizaron 469 ciclos de fertilización *in vitro*. Las principales variables relacionadas con las concentraciones de progesterona el día de la aplicación de hCG fueron: IMC (r=-0.96), estradiol basal (r=0.94), edad de la mujer (r= -0.7) y pico máximo de estradiol (r=0.89). No se encontró correlación con las concentraciones de FSH y LH basales, ni con la dosis total de gonadotropinas.

CONCLUSION: las pacientes de menor edad e IMC, además de concentraciones basales elevadas y pico máximo de estradiol suelen tener concentraciones altas de progesterona el día de la aplicación de hCG.

PALABRAS CLAVE: fertilización *in vitro*, progesterona, fármaco antagonista, factores de riesgo.

Hospital Ángeles Lomas. Centro de Fertilidad del CEPAM.

Recibido: enero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia
Dr. Alberto Kably Ambe
cepam1999@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Soriano-Ortega KP, Durán-Monterrosas L, Kably-Ambe A. Factores de riesgo asociados con el aumento de progesterona el día de la aplicación de hCG en protocolos de estimulación con un antagonista para fertilización *in vitro*. Ginecol Obstet Mex. 2017 ago;85(8):525-530.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Aug;85(8):525-530.

Risk factors associated with increased progesterone on the day of hCG application in stimulation protocols with an antagonist for *in vitro* fertilization.

Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Soriano-Ortega KP, Durán-Monterrosas L, Kably-Ambe A

Abstract

BACKGROUND: It is well known that premature luteinization has a deletereous efecto on the outcome of IVF cycles however there are no reports that evaluate associated risk factor.

OBJECTIVE: To evaluate factors associated to premature luteinization during folicular phase of IVF cycles under antagonist stimulation protocol.

MATERIAL AND METHODS: This is a comparative, retrospective, observational study. 469 IVF flexible-antagonist protocol cycles were included from January 2009 to February 2014.

RESULTS: We registered 469 IVF cycles. The IMC, basal estradiol, age and estradiol on trigger date showed correlation with premature luteinization. There were no association with basal FSH and LH nor total gonadotropin dose.

CONCLUSION: Lowe age and IMC and higher estradio levels are associated to a higer level of progesterone on trigger date.

KEY WORDS: *In vitro* fertilization; Progesterone; Antagonist drug; Risk factors

Hospital Ángeles Lomas. Centro de Fertilidad del CEPAM.

Correspondence
Dr. Alberto Kably Ambe
cepam1999@gmail.com

ANTECEDENTES

La concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG es una de las diferentes variables analizadas como predictoras de éxito en los tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV). La aplicación de dosis suprafisiológicas de gonadotropinas para el desarrollo folicular múltiple resulta, consecuentemente, en incremento de las concentraciones de estradiol y progesterona. Algunos estudios sugieren efectos adversos para lograr el embarazo cuando aumenta la concentración de progesterona en la fase folicular del ciclo, proceso denominado luteinización prematura.[1]

Uno de los mecanismos propuestos para originar este efecto inconveniente es la alteración en la receptividad endometrial. Se ha observado que la expresión genética del endometrio cambia cuando se expone a la progesterona. La exposición prolongada a la progesterona

antes de tiempo puede causar pérdida de sincronía con el embrión y provocar el cierre temprano de la ventana de implantación, lo que resulta en menor posibilidad de lograr el embarazo. Un estudio señala que mediante el fechado histológico del endometrio puede existir una transformación desde el día de la captura folicular en mujeres con elevación prematura de progesterona y provocar menor receptividad endometrial. Otro mecanismo descrito para que la luteinización prematura disminuya la probabilidad de éxito del embarazo es por efecto directo en la calidad ovocitaria.[2]

En una investigación previa de nuestro grupo de trabajo, al analizar los resultados del ciclo de estimulación ovárica se encontró que conforme se incrementa la concentración de progesterona mayores son las cifras de estradiol y de ovocitos capturados, pero de menor calidad. En ese trabajo no encontramos diferencias significativas en el porcentaje de fertilización, pero se observó que a mayor concentración de progesterona menor porcentaje de segmentación y tasa de embarazo significativamente menor cuando la progesterona el día de la aplicación de la hCG se encontró por encima de 4 ng/mL.

Algunos estudios sugieren que las concentraciones elevadas de progesterona se deben a su acumulación durante la fase folicular tardía, cuando existe un desarrollo multifolicular. Se ha encontrado que en el día de la administración de hCG las concentraciones de progesterona se correlacionan positivamente con las de estradiol y el número de ovocitos capturados; por tanto, es posible que el origen de la elevación de la progesterona se encuentre relacionada con la actividad de las células de la granulosa en los folículos en crecimiento. La progesterona producida por las células de la granulosa, por influencia de la FSH, debe pasar al compartimento vascularizado de las células de la teca para catabolizarla en andrógenos. Los esteroides también pueden llegar a la circulación general y ser metabolizados. Es probable que a mayor efecto de LH en las células de la teca mayor catabolismo de progesterona a andrógenos; este resultado sugiere que la menor concentración de progesterona alcance la circulación general o, por el contrario, que la falta de acción de LH en las células de la teca provoque mayor secreción de progesterona al torrente sanguíneo.[3]

Hasta el la fecha no existe un consenso de tratamiento para mejorar las tasas de embarazo en pacientes con luteinización prematura en ciclos de estimulación ovárica.[4] Los antagonistas de GnRH se han prescrito para prevenir los picos prematuros de LH, que tradicionalmente se suspenden el día de la aplicación de la hCG; sin embargo, no son efectivos en todos los casos para lograr una adecuada supresión hipofisiaria, lo que resulta en elevación prematura de la progesterona y disminución de la posibilidad de lograr un embarazo. Algunos autores sugieren congelar todos los embriones y transferirlos en un ciclo posterior, aunque se ha demostrado que las mujeres con antecedente de luteinización prematura en ciclos de estimulación ovárica, también la experimentan en ciclos naturales.[5] Otra estrategia es realizar la transferencia en etapa de blastocisto, pues algunos reportes coinciden en que la luteinización prematura no afecta a los embriones en esta etapa del desarrollo; sin embargo, aún se discuten este tipo de resultados. Otra posible estrategia es transferir los embriones en un ciclo con preparación endometrial hormonal, con la finalidad de prevenir los efectos negativos de la luteinización prematura [6]

Por lo anterior y en vista de que a la fecha no existen estudios que evalúen los factores de

riesgo asociados con la elevación prematura de progesterona durante la fase folicular en ciclos de estimulación ovárica para fertilización in vitro, el objetivo de este estudio fue evaluar los factores de riesgo asociados con la elevación prematura de las concentraciones de progesterona durante la fase folicular en ciclos de estimulación ovárica para fertilización *in vitro* con un fármaco antagonista en esquema flexible.

MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo, observacional y transversal de ciclos de fertilización *in vitro*, efectuado en el Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM, en el Hospital Ángeles Lomas, de enero de 2009 a febrero de 2014.

Criterios de inclusión: pacientes a quienes se implementó un protocolo de estimulación ovárica, mediante la administración flexible de antagonistas de GnRH. Criterios de exclusión: casos con factor masculino o quienes recibieron un esquema de estimulación ovárica diferente al aplicado en este estudio.

Se comparó la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG con las variables de edad, IMC, dosis total de gonadotropinas, FSH, LH y estradiol basales, y concentración máxima (pico) de estradiol. Además, se calculó el coeficiente de correlación.

Para la hiperestimulación ovárica controlada se prescribió un esquema con antagonista flexible, iniciando la estimulación con gonadotropinas el día 3 del ciclo.

Las variables continuas se designaron como medias y desviación estándar, y se utilizó el modelo de regresión logística univariada para determinar la significación estadística. Las variables categóricas se evaluaron con frecuencias y porcentajes. Los cálculos se realizaron con el programa JMP.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizaron 469 ciclos de fertilización *in vitro*. Los datos demográficos de la población de estudio se muestran en el **Cuadro 1**.

Las principales variables relacionadas con la concentración de progesterona el día de la aplicación de la hCG fueron: IMC (r=-0.96), estradiol basal (r=0.94) y edad de la mujer (r=pico de estradiol [r=0.89]), **Figuras 1 a 4**. No se encontró correlación con las concen-

Cuadro 1. Datos demográficos de la población de estudio

Variable	n = 469
Edad (años ± DE)	35.04 ± 4.49
IMC (Kg/m^2 ± DE)	23.94 ± 4.24
FSH basal (UI/L) ± DE)	6.51 ± 244
LH basal (UI/L) ± DE)	4.7 ± 4.08
Estradiol basal (pg/mL ± DE)	52.57 ± 47.52
Dosis total de gonadotropinas (U ± DE)	2,623.51± 677.71
Concentración máxima (pico) de estradiol (pg/mL ± DE)	2,393.82 ± 2,367.35
Concentración sérica de LH el día de la aplicación de hCG (UI/L) ± DE)	2.83 ± 2.15
Concentración sérica de progesterona el día de la aplicación de hCG (pg/mL ± DE)	1.84 ± 1.02
Número total de ovocitos capturados (% ± DE)	9.28 ± 6.22
Porcentaje de fertilización (% ± DE)	59.64 ± 28.78
Porcentaje de segmentación (% ± DE)	68.6 ± 27.46
Número de embriones transferidos (n ± DE)	2.35 ± 0.82
Día de transferencia embrionaria (n ± DE)	3.13 ± 0.49
Número de células por embrión transferidas (n ± DE)	7.19 ± 2.28

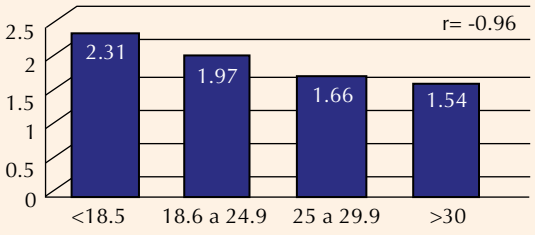


Figura 1. Correlación entre IMC y concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG. (r=-0.96).

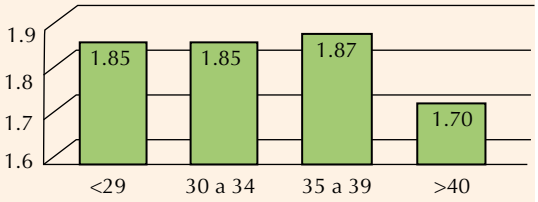


Figura 2. Correlación entre edad de la mujer y concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG.

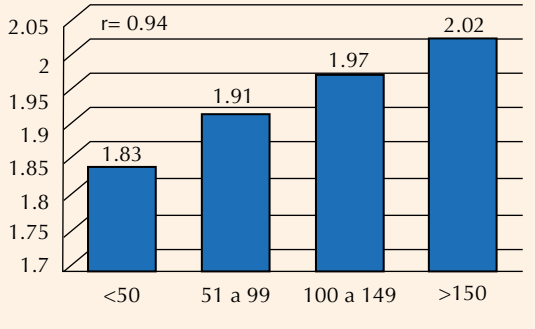


Figura 3. Correlación entre las concentraciones de estradiol basal y progesterona el día de la aplicación de hCG.

traciones de FSH y LH basales, ni con la dosis total aplicada de gonadotropinas.

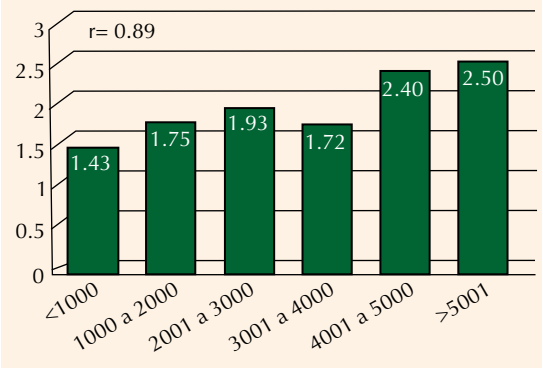


Figura 4. Correlación entre el pico de estradiol y concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG.

DISCUSIÓN

La tasa de éxito en los ciclos de fertilización *in vitro* se asoció con el ambiente hormonal durante la estimulación ovárica.[7] Existen reportes de los efectos adversos asociados con la elevación prematura de progesterona en la tasa de fertilización, segmentación y embarazo, que resultan en alteración de la receptividad endometrial y falla en la implantación.[8]

Algunos autores[9,10] sugieren que la elevación de la progesterona se debe a la acumulación fisiológica de múltiples folículos durante la fase folicular tardía y que sus concentraciones se correlacionan positivamente con las cifras mayores de estradiol y el número de ovocitos capturados; por tanto, debido a que esta condición tiende a ser recurrente, es posible que algunos factores intrínsecos puedan elevar la concentración de progesterona. Al igual que en la bibliografía, se encontró una correlación positiva con las concentraciones máximas (pico) de estradiol y progesterona el día de la aplicación de la hCG, que se explica por la mayor masa folicular y producción elevada de esas hormonas esteroides. También se observó

correlación con el IMC (quizá por la necesidad de mayor estimulación) y la edad de la mujer; es posible que esta última variable asocie el envejecimiento ovárico con la luteolisis deficiente y que el aumento folicular en un cuerpo lúteo no funcional pueda alterar el desarrollo de nuevos folículos. No se encontró correlación con las concentraciones basales de FSH y LH.

Esta investigación evidenció la asociación entre la concentración elevada de progesterona, las variables intrínsecas de las pacientes y los ciclos de estimulación ovárica. Deben considerarse las medidas necesarias para evitar la luteinización prematura y sus efectos inconvenientes.

REFERENCIAS

1. Lee VC, Li RH, Chai J, Yeung TW, Yeung WS, et al. Effect of preovulatory progesterone elevation and duration of progesterone elevation on the pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer in natural cycles. Fertil Steril. 2014;101(5):1288-93.
2. Van Vaerenbergh I, Fatemi H, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. Reprod Biomed Online 2011;22:263-71.
3. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis BC. Is P elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2007; 13:343-55.
4. Li R, Qiao J, Wang L, Zhen X, Lu Y. Serum progesterone concentration on day of HCG administration and IVF outcome. Reprod Biomed Online 2008;16:627-31.
5. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonad- otropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. Fertil Steril 2009;91:949-52.
6. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM: The Science behind 25 years of Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. Endocr Rev 2006;27(2):170-207.
7. Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycle. Reprod Biomed Online. 2010;21(4):446-9.
8. Huang CC, Lien YR, Chen HF, Chen MJ, Shieh CJ, Yao YL, et al. The duration of pre- ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. Hum Reprod 2012;27:2036-45.
9. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod 2010;25:2092-100.
10. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, De Ziegler D, Selva J, Frydman R. Premature progesterone elevation does not alter oocyte quality in in vitro fertilization. Fertil Steril 1996;65:1178-83.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.